

## El papel de las bifidobacterias en el funcionamiento del organismo humano

### Role of bifidobacteria in the function of the human body

#### ABSTRACT

*Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb12* is a probiotic strain that has received considerable attention from the scientific community. It has tolerance to higher temperatures and lower, acidic pH than other bacteria. When administered for 12 months to infants and children together with *S. thermophilus* this was associated with lower incidences of acute diarrhea. Studies in different countries and with different experimental designs confirmed these results. It was also shown that its administration did not interfere the growth or the normal weight gain of the children. *Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb12* was associated with decreases of the fecal excretion of rotavirus during episodes of diarrhea, a fact that represents an epidemiological benefit. *Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb12* exerts positive effects on manifestations of atopy/eczema, with decreases of the parameters of inflammation such as CD4 in blood serum and eosinophil protein X in urine. This was associated with changes in the extension and severity of the skin lesions. No modifications of the normal growth parameters were observed when *Bifidobacterium animalis ssp lactis CNCM I-3446* was given. Administration of *Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb12* is associated with higher levels of fecal sIgA and calprotectin, which are considered parameters of immune responses and of the capacity to launch inflammatory responses. The statements made by some groups that infants under 4 months of age who are not breastfed should not receive probiotics have weak support if it is considered that maternal milk contains a large number and variety of strains of bacteria which may be considered as probiotics. These may not only protect from acute diarrhea but also from upper respiratory infections. Although cases of septicemia due to probiotic have been reported these represent an infinitely small proportion of the total numbers of consumers. No outbreaks have been reported that would point to invasive properties in a strain. It is not advisable to administer any living bacteria to individuals in shock or with innate or severe defects of immunity. However, carriers of HIV or patients with AIDS benefit from probiotic agents. A study carried out in Chile showed that although without evident clinical benefits *L. rhamnosus HN001*, significantly increased fecal sIgA as a manifestation of improved mucosal defense in the digestive tract.

**Key words:** *Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb12*; acute diarrhea; secretory immunoglobulin A, immunity, human immunodeficiency virus (HIV), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Oscar Brunser T.

Representante en Chile, Nestlé Nutrition Institute  
Santiago, Chile

Dirigir la correspondencia a:

Dr.  
Oscar Brunser T.  
Profesor de Pediatría, Universidad de Chile  
Avda. Las Condes 11287 - 5°Piso - Las Condes  
Santiago - Chile  
E-mail: oscar.brunser@CL.nestle.com

Este trabajo fue recibido el 9 de Julio de 2013  
y aceptado para ser publicado el 27 de Agosto de 2013.

De las múltiples especies de bifidobacterias que colonizan el organismo humano, *Bifidobacterium animalis ssp lactis* es una de las más estudiadas y una de sus cepas, la denominada Bb12 tiene amplio uso en nutrición humana.

*Bifidobacterium animalis ssp lactis* es un anaerobio Gram-positivo que se encuentra frecuentemente en el intestino de

los seres humanos. *Bifidobacterium animalis* y *Bifidobacterium lactis* fueron considerados especies separadas pero en la actualidad están clasificados como *Bifidobacterium animalis* subespecie *animalis* y *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis*, del que Bb12 es una cepa; las denominaciones antiguas aún están en uso en el etiquetado de alimentos. *Bifidobacterium animalis*

*ssp lactis* Bb12 es capaz de crecer a temperaturas elevadas para este tipo de microorganismos (41° - 43° C) y es más tolerante a los ambientes ácidos en comparación con otras bacterias de origen humano, lo que favorece su utilización en procesos industriales de la producción de algunos alimentos (1).

Un estudio efectuado en Francia evaluó la eficacia de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 en la prevención de diarrea aguda en 90 lactantes menores de 8 meses de edad que concurrían a guarderías infantiles o permanecían en colocación familiar por al menos 4 meses. De ellos 46 lactantes recibieron la fórmula con el probiótico y los otros 44 sirvieron de control. Ambos grupos fueron comparables al ingreso en cuanto a sus características antropométricas. De los lactantes que recibieron el probiótico, 28,3 % experimentaron episodios de diarrea en comparación con 38,7 % en el grupo control. El número de días con diarrea por episodio fue  $1,2 \pm 2,5$  en el grupo que recibió el probiótico, con una probabilidad diaria de desarrollar un episodio de 0,84 en comparación con  $2,3 \pm 4,5$  días de duración de la diarrea y una probabilidad diaria de un episodio de 1,6 en el grupo control ( $p < 0,0002$  y  $0,0014$ , respectivamente). El consumo de la fórmula con Bb12 disminuyó el riesgo de diarrea por un factor de 1,9 (rango 1,33 - 2,60). Según los autores, estos resultados apoyan la hipótesis de que *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 agregado a una leche acidificada otorga protección frente a la diarrea aguda (2).

Otros investigadores publicaron resultados que apoyan estos hallazgos iniciales. Saavedra y colaboradores evaluaron los efectos de una mezcla de *Bifidobacterium lactis* y *S. thermophilus* administrada durante 18 meses a lactantes sanos de 3 a 24 meses de edad al ser incorporados al estudio. Sus hallazgos incluyeron una disminución de la frecuencia de cólicos y de irritabilidad ( $p < 0,001$ ) y menor necesidad de recurrir al uso de antibióticos ( $p < 0,001$ ). En cambio no hubo diferencias en la velocidad de crecimiento, el ausentismo a las guarderías infantiles y en otras variables relacionadas con la salud (3). Otro estudio efectuado en guarderías infantiles en Israel demostró que en comparación con el grupo control la administración de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 a niños de guarderías infantiles estaba asociada con un menor número de episodios febriles y de diarrea, que eran de menor duración ( $p < 0,001$ ) (4). La ausencia de repercusiones tanto negativas como positivas por parte del probiótico sobre el crecimiento del peso y la talla fue explorada por los mismos autores en otra publicación (5).

Los efectos de *Bifidobacterium* Bb12 en la diarrea aguda también han sido explorados en otros estudios. Este probiótico, administrado en un cereal en asociación con *S. thermophilus*, *L. acidophilus* y zinc disminuyó la duración de los episodios de diarrea aunque no queda en claro cual habría sido el efecto de cada uno de ellos aisladamente efectúen distintas combinaciones; además el número de niños tratados fue relativamente bajo (6). En otro estudio se comparó la administración de dos niveles de *Bifidobacterium* Bb12 ( $10^8$  UFC y  $10^9$  UFC por gramo del polvo) en una fórmula sin lactosa que además contenía *S. thermophilus* ( $5 \times 10^7$  o  $5 \times 10^8$  UFC por gramo de fórmula en polvo) y se evaluó, entre otros parámetros, la duración de la diarrea y la excreción de rotavirus. La dosis más elevada de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 se asoció con una menor excreción fecal de rotavirus, lo que puede tener importancia epidemiológica porque contribuiría a disminuir la eficiencia de la transmisión del virus (9).

El efecto de *Bifidobacterium lactis* fue comparado con *Saccharomyces boulardii* en niños de 5 meses a 5 años de edad afectados por episodios de diarrea líquida y deshidrata-

ción leve. Los lactantes que recibieron *Bifidobacterium lactis* tuvieron episodios cuya evolución fue significativamente más corta ( $4,1 \pm 1,3$  días) que en aquellos que recibieron *S. boulardii* ( $6,6 \pm 1,7$  días) o que en el grupo control ( $7,0 \pm 1,6$  días) ( $p < 0,001$  *Bifidobacterium lactis* vs *S. boulardii* o control). Estos resultados refuerzan el concepto de que *Bifidobacterium lactis* Bb12 podría ejercer un efecto específico en los episodios de diarrea por rotavirus, comparable con lo publicado para algunos lactobacilos (8).

Tempranamente en el estudio de los probióticos resultó evidente que estos microorganismos ejercen efectos sobre la calidad de las respuestas inmunes y se despertó especial interés respecto de las reacciones alérgicas, en especial la atopia/eccema. En un estudio, lactantes con este tipo de patologías que nunca habían sido expuestos a fórmulas lácteas fueron destetados con una fórmula que contenía proteínas de suero extensamente hidrolizadas y *Bifidobacterium* Bb12 o *Lactobacillus* GG. El SCORAD inicial durante el amamantamiento fue 16 y después de 2 meses descendió significativamente ( $\chi^2 = 12,27$ ,  $p = 0,002$ ): en quienes recibieron *Bifidobacterium* Bb12 a 0 (margen: 0 - 3,8) y en quienes recibieron *Lactobacillus* GG a 1 (margen 0,1 - 8,7). En cambio en el grupo control, no suplementado con probióticos, la mediana del SCORAD fue 13,4 (margen intercuartil 4,5 - 18,2). Junto con el descenso del SCORAD, los niños que recibieron probióticos experimentaron descensos de CD4 soluble en el suero y de la proteína X de eosinófilos en la orina (9). Esta es una demostración de que cepas específicas de probióticos son capaces de modificar parámetros asociados con la inflamación alérgica cutánea y de producir efectos beneficiosos más allá del tubo digestivo. Uno de los mecanismos que pueden explicar esta respuesta es el aumento de la calidad de la barrera intestinal. Stratiki y colaboradores observaron que al administrar *Bifidobacterium* Bb12 ( $2,7 \times 10^7$  UFC/gramo de fórmula en polvo) a prematuros estabilizados de entre 27 y 36 semanas de gestación se observaban aumentos de la excreción fecal de bifidobacterias ( $p = 0,036$  vers el control); estos niveles se mantenían elevados, aunque no significativamente, al día 30 ( $p = 0,075$ ). Ese día, que marcaba término del estudio, la relación lactulosa/manitol en la orina era significativamente más baja en el grupo que recibió el probiótico que en el grupo control ( $p = 0,003$ ), lo que indica que la mucosa intestinal se había vuelto menos permeable. En este estudio en el grupo experimental el perímetro cefálico aumentó significativamente más ( $1,1$  cm/semana vs  $0,9$  cm/semana;  $p = 0,001$ ) (10). Hay que tener en cuenta que este efecto fue observado en un intervalo de sólo 30 días y no se pudo determinar hasta cuando dicha diferencia se mantendría en el tiempo y si verdaderamente estaba asociada con la administración del probiótico. Por otra parte, es posible que la administración de *Bifidobacterium* Bb12 induzca cambios en la microbiota residente, lo que ha sido observado en prematuros y que sea la suma de la acción de la bacteria y de los cambios en los recuentos de otros componentes de la microbiota residente lo que verdaderamente explique estas modificaciones (11, 12). Desgraciadamente no se efectuaron controles a largo plazo para los parámetros antropométricos, mediciones que podrían haber arrojado luces acerca de estos aspectos.

Otros estudios han arrojado resultados discordantes en cuanto a los recuentos de bifidobacterias en las deposiciones, aunque se puede deber a que los ensayos han sido efectuados en recién nacidos de término; en un estudio, después de un alza considerable de los recuentos de bifidobacterias fecales durante los 5 primeros días (llegan al 65 %) se produjo a conti-

nuación un descenso paulatino de manera que a las 16 semanas llegan al 55 % y los recuentos fueron similares a los observados en los otros grupos experimentales. La administración de GOS/FOS (galactooligosacáridos/fructooligosacáridos en proporción 90:10) se asocia con modificaciones del pH fecal, que a los 10 días es más bajo en los lactantes que reciben el *Bifidobacterium* Bb12 que en quienes reciben la fórmula control (13).

Gibson y colaboradores evaluaron el efectos de una fórmula infantil suplementada con *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* CNCM I-3446 y con los ácidos grasos esenciales docosahexaenoico (DHA) y araquidónico (AA). La elección de la cepa de *Bifidobacterium* estuvo basada en los resultados de su empleo en lactantes mayores y en preescolares, en tanto que las concentraciones de los ácidos grasos fueron similares a las detectadas en la leche de mujeres que consumen una dieta variada; además, estas concentraciones habían sido empleadas en otros estudios. Como objetivo principal se evaluó la ganancia de peso (gramos/día) entre los días 14 y 119 del seguimiento y como objetivos secundarios se estudiaron la longitud corporal acostado, el perímetro cefálico, el IMC, los títulos de anticuerpos circulantes, la tolerancia digestiva y los posibles eventos adversos; además se obtuvieron muestras de sangre para cuantificar otros parámetros bioquímicos. El estudio incluyó 72 niños en el grupo experimental y 70 en el grupo control. No se detectaron diferencias en las ganancias de peso aunque el grupo experimental consumió un mayor volumen de fórmula ni para los demás parámetros antropométricos. A los 119 días las concentraciones de DHA, AA y ácido eicosapentaenoico (EPA) en las membranas de los eritrocitos estaban aumentadas en los niños que consumieron el producto suplementado. Los demás parámetros bioquímicos fueron comparables en ambos grupos así como las respuestas a las inmunizaciones. Los niños del grupo experimental habrían presentado menos patologías intercurrentes durante el seguimiento (infecciones respiratorias altas, cutáneas o de la vía urinaria). Los autores concluyeron que no hubo diferencias entre los niños que recibieron el probiótico y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) en relación con su crecimiento y las respuestas a las inmunizaciones (14). Estos resultados se pueden interpretar como que en los niños que tienen una alimentación adecuada y un estado nutricional normal los probióticos y los LC-PUFAs no aumentan sus parámetros por encima de sus respectivos rangos normales. Las respuestas a las inmunizaciones orales resultan potenciadas por los probióticos porque estimularían el sistema inmune de la mucosa intestinal, pero en este estudio las inmunizaciones fueron parenterales.

Las producción de IgA secretoria (IgAs) totales y de IgAs específica para diversos agentes fue evaluada por Holscher y colaboradores en un estudio en que participaron 172 lactantes sanos de 6 semanas de edad quienes recibieron una fórmula parcialmente hidrolizada que contenía *Bifidobacterium* Bb12 ( $10^6$  UFC/g de polvo), con un grupo control que recibió la misma fórmula pero sin el probiótico (16). Como grupo paralelo se evaluó un grupo de lactantes amamantados que tenía similares parámetros antropométricos. El estudio se inició con la obtención de muestras fecales basales y a las 2 y 6 semanas. Las mediciones de IgAs específicas en heces tuvieron por objetivo detectar anticuerpos anti-poliomielitis y anti-rotavirus después de las respectivas inmunizaciones por vía oral. Se midió además la excreción fecal de calprotectina y de lactato y se cuantificó la presencia de Bb12 en las heces. El tipo de parto y la antropometría al nacer fueron comparables en los tres grupos. El volumen de fórmula prescrito resultó en un

consumo de  $10^8$  UFC/día de Bb12 a las 8 semanas y  $1,1 \times 10^8$  UFC/día a partir de las 12 semanas. Bb12 fue detectado en las heces de 93 % y 88 % de los participantes del grupo experimental a las 2 y a las 6 semanas del estudio, respectivamente. No hubo diferencias en los recuentos del ADN bacteriano de bifidobacterias en las heces de los niños alimentados con fórmula con *Bifidobacterium* Bb12 y el grupo alimentado con leche materna, pero en ellos el número de copias de ADN de bifidobacteria fue mayor que en el grupo control. Los niños amamantados tenían niveles más elevados de IgAs fecal y los lactantes nacidos por parto vaginal que recibieron el probiótico desarrollaron niveles fecales crecientes de IgAs entre el nacimiento hasta los 6 meses de alimentación (entre V0 a V2) en comparación con aquellos alimentados con la fórmula convencional. Los niveles de IgAs fecal anti-poliiovirus tendieron a aumentar en los niños que recibieron *Bifidobacterium* lactis Bb12, al igual que los niveles de calprotectina, especialmente en quienes nacieron por cesárea. Por el contrario, los lactantes amamantados tuvieron niveles de calprotectina fecal más altos que los dos grupos alimentados con fórmula. De los lactantes que recibieron fórmula, aquellos que recibieron *Bifidobacterium* Bb12 tuvieron niveles de calprotectina fecal significativamente más altos a las 2 semanas del estudio que los que recibieron la fórmula convencional. En los lactantes amamantados el pH fecal fue más bajo que en los grupos que recibieron fórmulas y a las 2 semanas tendían a excretar más lactato en las heces. Algunos de los efectos de potenciación observados en los lactantes nacidos por vía vaginal que recibieron *Bifidobacterium* Bb12 se explicarían por el efecto aditivo del probiótico sobre la flora que adquirieron al pasar por el canal de parto. Es probable que otros resultados favorables que se observaron en este estudio sean el resultado de las ventajas que supone la colonización por una microbiota enriquecida con bifidobacterias. Según algunos autores existiría también una correlación entre los niveles de IgAs fecal y de calprotectina lo que esto estaría ligado con la disminución de las enfermedades asociadas con la presencia de IgE observada a partir de los 2 años de edad (16). La adición de *Bifidobacterium* Bb12 a una fórmula láctea representaría una manera de proporcionar un estímulo inmunomodulador a niños nacidos por cesárea o que no han sido amamantados.

Los efectos de *B. animalis* ssp *lactis* Bb12 en prematuros fueron evaluados en una revisión sistemática de ensayos randomizados y con grupo control (17). Este análisis sostiene que la administración de *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* se asocia con aumentos de las ganancias de peso aunque de baja magnitud cuya significancia en el largo plazo se desconoce. Esta revisión tampoco encontró mayor incidencia de sepsis con hemocultivos positivos para *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis*; sin embargo, la administración de este microorganismo habría tenido un efecto positivo porque su administración estuvo asociada con disminuciones del uso de antibióticos. Un estudio postuló que quienes recibieron *B. lactis* se habría producido un aumento de las infecciones nosocomiales pero la significancia estadística de los resultados estaba en límite y la densidad de infecciones (número de infecciones nosocomiales/número total de pacientes/día) no fue significativa en comparación con los controles (18, 19). Esta revisión tampoco encontró que los prematuros que recibieron *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* hayan sufrido un mayor número de efectos adversos. Los autores postulan que el uso de *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* debe ser motivo de optimismo aunque los resultados no parezcan enteramente convincentes. El efecto de esta bacteria en la prevención y el tratamiento de la ECN,

en su evolución y en los resultados a mediano y largo plazo en cuanto a la mortalidad y secuelas graves debe ser investigado.

Los efectos de *Bifidobacterium bifidum* asociado con *S. thermophilus* fueron explorados por primera vez en un estudio acerca de la prevención de la adquisición intrahospitalaria de rotavirus y su transmisión en lactantes de entre 5 y 24 meses que habían sido admitidos para el manejo de cuadros crónicos. *B. bifidum* fue administrado en concentraciones de  $1,9 \times 10^8$  UFC/g de fórmula en polvo y *S. thermophilus* a razón de  $0,14 \times 10^8$  UFC/g de fórmula; la fórmula control era idéntica a la anterior pero sin los probióticos. El diseño de la investigación fue con estratificación por edad ( $< 12$  meses,  $\geq 12$  meses) y por la proporción de la energía diaria total que proporcionaba la fórmula ( $\leq 50\%$ ,  $> 50\%$ ). En el estudio fueron incluidos 47 niños (que registraron 57 admisiones) y se consignó información acerca de su estado nutricional y los episodios de diarrea si era pertinente. Durante los episodios de diarrea se efectuaron pruebas para detectar rotavirus, Salmonella, Shigella, Yersinia y Campylobacter. Además, independientemente de la presencia o no de diarrea se efectuaron controles microbiológicos fecales semanales. No hubo diferencias en los parámetros antropométricos o el número de días en que los participantes consumieron las respectivas fórmulas ni en los volúmenes consumidos. Un número significativamente menor de niños del grupo que recibió los probióticos experimentó episodios de diarrea y en ellos la frecuencia acumulada de días con esta patología fue también menor. Se detectó la presencia de rotavirus en siete episodios, cinco de ellos en el grupo control, y no se detectaron patógenos bacterianos. La incidencia acumulada de diarrea fue significativamente mayor en los lactantes del grupo control y en el grupo experimental se detectó una disminución de la excreción fecal de rotavirus (20).

#### CONSIDERACIONES FINALES

Existe una enorme bibliografía acerca de los probióticos y sus efectos que es el resultado de numerosas investigaciones en seres humanos y en modelos experimentales, y apoya la idea de que estos microorganismos ejercen acciones positivas sobre la salud humana; fundamentalmente a la potenciación de las inmunidades innata y adquirida, y las investigaciones han sido orientadas principalmente a patologías de las mucosas del tubo digestivo, el aparato respiratorio, de origen alérgico y el aparato genital femenino. Los probióticos más estudiados pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* aunque también han sido estudiadas otras especies y cepas. Las patologías gastrointestinales más investigadas han sido la diarrea aguda, la diarrea del viajero, la diarrea asociada con el tratamiento con antibióticos, las diarreas persistentes asociadas con la desnutrición, la diarrea nosocomial y la diarrea infecciosa crónica. Otra patología en la que los probióticos han mostrado efectos positivos es la enterocolitis necrosante de los prematuros, respecto de la cual existe en la actualidad un consenso amplio acerca de los beneficios que aporta su uso. Se está estudiando la relación entre la microbiota residente y los probióticos en cuadros tales como el cólico de los lactantes, el síndrome del intestino irritable y el dolor abdominal periódico; los efectos positivos de diversas cepas de probióticos en estos cuadros ha sido sustanciado en investigaciones clínicas.

A nivel del aparato respiratorio hay evidencia de que algunos probióticos inducen acortamientos de la duración de las infecciones respiratorias altas, que requieren menos antibióticos para su manejo y que disminuyen la necesidad de ausentismos escolares y laborales. Otro aspecto que ha sido estudiado extensamente se refiere al efecto de lactobacilos y

bifidobacterias como agentes moduladores de la inmunidad, especialmente a nivel de las mucosas y de la piel. En este sentido patologías más estudiadas son la atopia/eczema, respecto de la cual existe un alto nivel de consenso acerca de sus efectos benéficos manifestados por una menor superficie corporal afectada y menos prurito; también se ha publicado evidencia positiva acerca de los cuadros respiratorios y digestivos altos alérgicos en relación con la alergia estacional asociada en población local con el polen del cedro del Japón.

Una publicación del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) (21) manifestó que la administración de estos agentes no genera problemas relacionados con su inocuidad. Declaró que su administración a niños menores de 4 meses de edad no produce efectos clínicos consistentes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la leche materna aporta al lactante una microbiota compleja con altos recuentos de bacterias vivas que probablemente intervienen en la estimulación y maduración del sistema inmune del lactante y en la defensa de su tubo digestivo; estos microorganismos actuarían de manera semejante a los probióticos. En los lactantes que no pueden ser amamantados, la adición de probióticos a las fórmulas infantiles busca imitar y producir efectos similares al proceso natural ya que estimula la implantación de una microbiota con agentes reconocidamente inocuos, que probablemente tienen la capacidad de bloquear y desplazar a potenciales patógenos y alérgenos a nivel de la superficie de la mucosa intestinal. Además, algunos probióticos sintetizan moléculas con propiedades antibióticas, como es el caso de la reuterina de *L. reuteri*.

El empleo de probióticos en leches acidificadas o como agentes aislados y adicionados a fórmulas o en bases oleosas o acuosas ya cumple 100 años y en los últimos 20 años su empleo a nivel mundial se ha masificado. Su uso se ha extendido libremente a todo tipo de grupos de población, a diversas edades y distintas patologías. La población realiza la mayoría de estos consumos sin control médico y sin tener conocimiento de la posible preexistencia de patologías; sin embargo, hasta ahora no han surgido señales de alarma. En las cepas en que se han descubierto en ellas plasmidios de resistencia a antibióticos éstas han sido descartadas o curadas de estos factores. Es evidente que, como con todo o agente biológico o fármaco, se debe mantener un seguimiento de sus efectos en la población. Es también importante aclarar si es posible complementar las capacidades funcionales de un probiótico mediante asociaciones con miembros de otras cepas, especies o incluso géneros. Los probióticos poseen cualidades cepa-específicas y dentro de una misma especie una cepa podría poseer capacidades que se estimen altamente beneficiosas o, por el contrario, ser potencialmente indeseables o incluso peligrosas, por lo que es necesario realizar estudios cuidadosos. Estos riesgos potenciales son detectadas con mayor facilidad y precisión en la actualidad mediante métodos específicos de cultivo y técnicas moleculares que permiten conocer el genoma de las bacterias en todo su detalle.

El Comité de ESPGHAN concluye que el uso de probióticos no es recomendable en lactantes menores de 4 meses, pero esta afirmación debería estar basada en evidencias fisiológicas sólidas. Por lo demás, las bacterias presentes en la leche materna pertenecen a especies que son reconocidas como probióticos en la actualidad. Por otra parte, la investigación acerca de los efectos de los probióticos puede presentar ocasionalmente problemas particulares de diseño, incluso cuando los estudios están hechos por grupos experimentados como lo muestra el

análisis del estudio de Wanke y Szajewska, en el que algunos factores no han sido analizados en todo su detalle (19).

Uno de los problemas respecto de muchas cepas de probióticos, que no vale para las tres que son discutidos en esta revisión, es que sólo hay uno o a lo más dos estudios con buena calidad metodológica y un número adecuado de sujetos, lo explica que las afirmaciones de la revisión de la literatura de ESPGHAN adquiera un cierto nivel de incertidumbre. Una publicación reciente sostiene que después de una revisión exhaustiva de la literatura no parece que hubiera aumentos de los riesgos asociados con el uso de los probióticos, que es difícil evaluar los efectos adversos, que se puede afirmar que si existen son muy poco frecuentes, y que la literatura de que se dispone tiene dificultades para contestar en forma tajante algunas de las dudas respecto de su inocuidad (22). Con todo, los probióticos son empleados por tal número de personas, sanas o enfermas con las más diversas patologías que cualquier manifestación adversa se habría hecho clínicamente evidente en los últimos 30 años. En Octubre de 2011 la Organización Mundial de Gastroenterología publicó una guía práctica que en sus lineamientos generales coincide con lo manifestado por la publicación citada anteriormente (23).

#### RESUMEN

*Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 es una de las cepas bifidobacterium animalis ssp lactis Bb12 es una de las cepas probióticas más estudiadas. Posee ventajas que la hacen útil para el uso industrial: tolerancia a ambientes ácidos y a temperaturas superiores a las de los demás probióticos. En un estudio de 12 meses *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 fue administrada por un año asociada con *S. thermophilus* y se observó que los niños experimentaron menos episodios de diarrea aguda. Estudios con seguimientos de distinta duración y diseño refrendaron estos resultados y su administración no ejercía influencias negativas en el crecimiento. Esta bifidobacteria inducía disminuciones de la excreción de rotavirus durante episodios de diarrea, lo que disminuye la posibilidad de contagios. *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 ejerce efectos positivos sobre las manifestaciones de atopia como el eccema con el descenso de marcadores de inflamación tales como CD4 en el suero y de la proteína X de los eosinófilos en la orina; y mejorías de las alteraciones de la permeabilidad. Estudios con *Bifidobacterium animalis ssp lactis* CNCM I-3446 administrada con ARA y DHA mostraron alteraciones de los parámetros de crecimiento y bioquímicos en lactantes y preescolares en seguimientos entre 14 y 119 días. La administración de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12 junto con inmunizaciones se asociaba con niveles más elevados de slgA específica anti-poliovirus y de calprotectina, cuyos niveles estarían asociados con los de esta inmunoglobulina. Se ha sostenido que no existe justificación para administrar probióticos a menores de 4-6 meses no amamantados, el hecho que la leche materna los proporciona en cantidad y variedad apoya las posibles ventajas de su administración. Los probióticos protegerían no sólo de infecciones del tracto gastrointestinal sino también de las respiratorias altas. Hay casos aislados de sepsis en individuos con diversas afecciones, pero la proporción de afectados es mínima. No se han comunicado brotes epidémicos que indicarían cepas probióticas con capacidades invasoras. Probablemente no es aconsejable administrarlos a sujetos en shock o con defectos de la función de barrera intestinal. Los portadores de VIH y los pacientes con SIDA experimentan mejorías al recibir probióticos. En un estudio en Chile se demostró que aunque sin efectos clínicamente

evidentes, administrar *L. rhamnosus* HN001 produjo aumentos de la IgA secretoria fecal, que representa un aumento de las defensas del tubo digestivo.

Palabras clave: *Bifidobacterium animalis ssp lactis* Bb12; diarrea aguda; inmunoglobulina A secretoria, inmunidad, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Vernazza CL, Gibson GR, Rastall RA. Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of *Bifidobacterium*. *J Appl Microbiol*. 2006; 100: 846-53.
2. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38:288-92.
3. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 261-7.
4. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9.
5. Weizman Z, Alsheikh A. Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 415-9.
6. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 370-5.
7. Mao M, Yu T, Xiong Y, Wang Z, Liu H, Gotteland M, Brunser O. Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhoea. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17: 30-4.
8. Erdoğan O, Tanyeri B, Torun E, Gönüllü E, Arslan H, Erenberk U, Oktem F. The comparison of the efficacy of two different probiotics in rotavirus gastroenteritis in children. *J Trop Med*. 2012;2012:787240. doi: 10.1155/2012/787240. Epub 2012 Jun 19.
9. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-10.
10. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliaiou M, Giakoumatou A, Petrohilou V. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83: 575-9.
11. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res*. 2008; 64: 418-22.
12. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol* 2006; 44): 4025-31.
13. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr* 2005; 94: 783-90.
14. Gibson RA, Barclay D, Marshall H, Moulin J, Maire JC, Makrides M. Safety of supplementing infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids and *Bifidobacterium*

- lactis* in term infants: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009; 101: 1706-13.
15. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44: 406-13.
  16. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, Alexander DD, Perez V, Sun S, Saavedra JM, Tappenden KA. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (1 Suppl): 106S-17S.
  17. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (1 Pt 1): 67-73.
  18. Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 203-9.
  19. Ascher SB, Smith PB, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, Li JS, Watt K, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Manzoni P, Benjamin DK Jr. Sepsis in young infants with congenital heart disease. *Early Hum Dev* 2012; 88 Suppl 2: S92-7.
  20. Wanke M, Szajewska H. Lack of an effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2012; 161: 40-43
  21. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Pieścik M, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 238-50.
  22. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, Johnsen B, Shanman R, Slusser W, Fu N, Smith A, Roth E, Polak J, Motala A, Perry T, Shekelle PG. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment. Number 200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-1) AHRQ Publication No. 11-E007. Rockville Md: Agency for Healthcare Research and Quality. April de 2011.
  23. WGO Practice Guideline. Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 468-81.